(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro





(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 14. Oktober 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 2004/087646 A3

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von

Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter

 (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 265/32, 413/12, 413/14, 417/12, 401/14, 401/12, C07C 275/26, A61K 31/5377, 31/444, 31/4439, A61P 7/02 103 29 295.0 60/483,897 30. Juni 2003 (30.06.2003) DE 2. Juli 2003 (02.07.2003) US

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP2004/002350

(22) Internationales Anmeldedatum:

8. März 2004 (08.03.2004)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

103 15 377.2

3. April 2003 (03.04.2003) DE

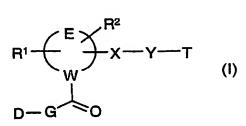
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Im Langgewann 54, 69469 Weinheim (DE). DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg (DE). CEZANNE, Bertram [DE/DE]; Bahnstrasse 74,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PYRROLIDINO-1,2-DICARBOXY-1-(PHENYLAMIDE)-2-(4-(3-OXO-MORPHOLINO-4-YL)-PHENYLAMIDE) DERIVATIVES AND RELATED COMPOUNDS FOR USE AS INHIBITORS OF COAGULATION FACTOR XA IN THE TREATMENT OF THROMBO-EMBOLIC DISEASES

(54) Bezeichnung: PYRROLIDIN -1,2-DICARBONSÄURE-1-(PHENYLAMID) -2- (4-(3-OXO-MORPHOLIN-4-YL)-PHENYLAMID) DERIVATE UND VERWANDTE VERBINDUNGEN ALS INHIBITOREN DES KOAGULATIONSFAKTORS XAZUR BEHANDLUNG VON THROMBOEMBOLISCHEN ERKRANKUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to the compounds of formula (I), wherein W represents N, CR³, or a sp² hybridized C atom, E, together with W, represents a 3- to 7-membered saturated carbocylic or heterocyclic ring having 0 to 3 N atoms, 0 to 2 O atoms and/or 0 to 2 S atoms, which ring may contain a double bond, D represents a mononuclear or binuclear unsubstituted aromatic carbocycle or heterocycle having 0 to 4 N atoms, O atoms and/or S atoms or being monosubstituted or polysubstituted by Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³ or CON(R³)₂, G represents -[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³-, -[C(R⁴)₂]_nO-,

-[$C(R^4)_2]_nS$ - or -[$C(R^4)=C(R^4)]_n$ -, X represents -[$C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n$ -, -[$C(R^4)_2]_nNR^3CO[C(R^4)_2]_n$ -, -[$C(R^4)_2]_nNR^3[C(R^4)_2]_n$ -, -[$C(R^4)_2]_nCOC[C(R^4)_2]_n$ -, or -[$C(R^4)_2]_nCOO[C(R^4)_2]_n$ -, Y represents alkylene, cycloalkylene, Het-diyl or Ar-diyl, T represents a mononuclear or binuclear saturated or unsaturated carbocycle or heterocycle having 0 to 4 N atoms, O atoms and/or S atoms, which is monosubstituted or polysubstituted by =O, =S, $=NR^3$, =N-CN, $=N-NO_2$, $=NOR^3$, $=NCOR^3$, $=NCOR^3$, $=NCOOR^3$, and which may further be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by R^3 , Hal, R^3 , R^3

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin W N, CR³, oder ein sp² hybridisiertes C-Atom, E zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen, der eine Doppelbindung enthalten kann, D einen ein- oder zwelkernigen unsubstlituierten oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR³, N(R³)₂, N0₂, CN, COOR³ oder CON(R³)₂ substituierten aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, 0- und/oder S- Atomen, G -[C(R⁴)₂]n-, -[C(R⁴)₂]nNR³-, -[C(R⁴)₂]nO-, -[C(R⁴)₂]nS- oder -[C(R⁴)=C(R⁴)]n-, x -[C(R⁴)₂]nCONR³[C(R⁴)₂]n-, -[C(R⁴)₂]nNR³CO[C(R⁴)₂]n-, -[C(R⁴)₂]nNR³[C(R⁴)₂]n-, -[C(R⁴)₂]nO[C(R⁴)₂]n-, -[C(R⁴)₂]nCO[C(R⁴)₂]n-, Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl, T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR³, =N-CN, =N-NO₂, =NOR³, =NCOR³, =NCOOR³, =NCOOR³, =NCOOR³, substituiert ist und ferner ein-, zwei- oder dreifach durch R³, Hal, A, -[C(R⁴)₂]n-Ar, -[C(R⁴)₂]n-Het, -[C(R⁴)₂]n-Cycloalkyl, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂NR³ und/oder S(O)nA substituiert sein kann, R¹ und R²

- 64546 Mörfelden-Walldorf (DE). **GLEITZ, Johannes** [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der f\u00fcr \u00e4nderungen der Anspr\u00fcche geltenden
 Frist; Ver\u00fcffentlichung wird wiederholt, falls \u00e4nderungen
 eintreffen
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 6. Januar 2005

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Intended and Application No
PCT/EP2004/002350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D265/32 C07D413/12 C07D413/14 C07D417/12 C07D401/14
C07D401/12 C07C275/26 A61K31/5377 A61K31/444 A61K31/4439
A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of t	Relevant to claim No.	
X	WO 01/64642 A (COR THERAPEUTION 7 September 2001 (2001-09-07) page 1, paragraph 1 Definitionen der Gruppen A, D Seiten 42 und 43 page 180; examples 72,73 claim 1		1-41
X	WO 00/71516 A (COR THERAPEUTION 30 November 2000 (2000-11-30) cited in the application page 1, paragraph 2 claim 1	CS INC)	1-41
Y	WO 02/22575 A (GENENTECH INC (21 March 2002 (2002-03-21) page 1, paragraph 1 claim 1	(US))	1-41
		-/	
X Furti	her documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	n annex.
"A" docume consider earlier of filling country which citation "O" docume other of docume other of docume."	ent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance document but published on or after the International date ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another n or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means ent published prior to the international filing date but han the priority date claimed	"T" later document published after the Inte or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or th invention "X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or canno involve an inventive step when the document of particular relevance; the cannot be considered to involve an in document is combined with one or ments, such combination being obvion the art. "&" document member of the same patent	the application but early underlying the stated invention to considered to cument is taken alone stated invention ventive step when the one other such docuus to a person skilled
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the international sea	rch report
2	9 October 2004	1 2 11. 2004	
Vame emb	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Cortés, J	

C.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	I Delevent to state the
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/074735 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 26 September 2002 (2002-09-26) page 2, paragraph 3 - paragraph 4 page 21; example 12 claim 1	1-41
Y	WO 02/14308 A (LILLY CO ELI (US)) 21 February 2002 (2002-02-21) page 1, paragraph 2 examples 5,7 claim 1	1-41
Υ	WO 02/057236 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 25 July 2002 (2002-07-25) page 3, paragraph 3 Definition von T, Seite 12 claim 1	1-41
Y	US 5 691 356 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO (US)) 25 November 1997 (1997-11-25) column 1, line 15 - column 3, line 19 column 29 - column 32; examples 7-9,13 column 17, line 42	1-41
Υ	WO 02/48099 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 20 June 2002 (2002-06-20) page 3, paragraph 2 page 46; example 13 claim 1	1-41
Υ	WO 95/23609 A (LILLY CO ELI) 8 September 1995 (1995-09-08) page 3, paragraph 1 claim 1 page 62 - page 63; examples 13,14	1-41
Υ	W0 00/39118 A (ELI LILLY & CO (US)) 6 July 2000 (2000-07-06) page 1, paragraph 2 examples 185,202,203 claim 1	1-41
X	WO 02/083624 A (SCHERING CORP/PHARMACOPEIA INC (US)) 24 October 2002 (2002-10-24) Endprodukt des Synthesebeispiels 13, Seite 111	34,35
X	GB 1 503 244 A (MITSUBISHI CHEM IND (JP)) 8 March 1978 (1978-03-08) N-'N'(m-trifluoromethylphenyl) carbamoyl! prolin page 4, line 38 - line 39 -/	34,35

10	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	PC1/EF2004/002330		
.(Continu alegory °		Relevant to claim No.		
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 27 June 1988 (1988-06-27), XP002282645 Database accession no. BRN 88135 abstract & HAMILTON: J. BIOL. CHEM., vol. 198, 1952, page 587,	34,35		
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 27 June 1988 (1988-06-27), XP002282646 Database accession no. BRN 102211 abstract & FISCHER: CHEM. BER., vol. 34, 1901, page 452,	34,35		
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 19 March 1991 (1991-03-19), XP002282647 Database accession no. BRN 3971830 abstract & MORTIMER: J. CHEM. SOC., 1961, pages 189-201,	34,35		
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 9 August 1996 (1996-08-09), XP002283422 Database accession no. BRN 7437586 abstract & GLASS ET AL: ARCH. PHARM., vol. 328, no. 10, 1995, pages 709-719,	37-39		
P,X	WO 03/045912 A (WARNER LAMBERT CO LLT (US)) 5 June 2003 (2003-06-05) page 293 - page 294; examples 135,136 page 1, paragraph 1 page 142 - page 157; tables 1,2 page 158, paragraph 1 page 221 - page 235; examples 28-50 page 251 - page 257; examples 75-82 page 268 - page 271; examples 101,102,104-106 page 301 - page 314; examples 149-173 page 322; example 178 claims	1-41		

C.(Continua	Ition) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with Indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/050088 A (ELI LILLY &CO (US)) 19 June 2003 (2003-06-19) page 1, paragraph 2 page 75; example 14 page 77; examples 17,18 claims	1-41
	·	
		·

International application No. EP04/2350

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	mational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. X	Claims Nos.: 1-15,17-22, 34 (partly), 35, 37-39 (partly)
	because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
	See annex PCT/ISA/210
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This Int	ernational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
	See supplemental sheet
	·
1. X	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
	·
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remar	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.
I	

Continuation of Box II, 2

Claims 1-15, 17-22, 34 (in part), 35, 37-39 (in part)

The definitions of groups WE and T are unclear within the meaning of PCT Article 6. Thus, according to the definition in claim 1, the ring WE is a saturated ring which can contain a double bond (this is *per se* contradictory) and one or a plurality of oxo groups. Ring T is defined as a saturated or unsaturated ring which is mono- or di-oxo-substituted. According to these definitions, it is unclear whether rings such as 3,4-dihydro-4-oxopyrimidine, 3-oxo-2,3-dihydro-pyrazole, which are aromatic in their enol form, are included. This can be generalized to the extent that it is unclear whether or not hydroxy-substituted aromates in general are covered and where the boundary is.

Furthermore, claims 1 to 15 and 17 to 22 cover so many possible variations that it appears impossible to carry out a meaningful, reliable structural search. In formula I, the only structurally established group is the carbonyl group, and the structural information in formula I is essentially that the molecule has to contain three rings linked via two bridge elements, a terminal ring having to contain an exocyclic double bond to a heteroatom. However, as already explained, it is unclear whether or not the middle and terminal rings can be aromatic.

Therefore the search was restricted to the subject matter of claim 16 which is clear within the meaning of PCT Article 6.

For claim 34, such a large number of documents prejudicial to novelty was found that it does not appear reasonable to mention them in detail. Therefore only some of these documents will be cited by way of example.

The intermediate compounds in claim 35 are not intermediate compounds of the compounds as per claim 16 and therefore no search was carried out for them.

The intermediate compounds in claims 37 to 39 were searched only insofar as they relate to intermediate compounds of the compounds as per claim 16.

International application No. EP04/2350

The compounds as per claim 23 were searched only insofar as they are covered by claim 16.

The other claims, claims 26 to 33, 40 and 41, were searched only insofar as they relate to compounds as per claim 16.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

formation on patent family members

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
•			AU	4535301 A	12-09-2001
WO 0164642	Α	07-09-2001		5078301 A	12-09-2001
			AU AU	7486700 A	17-04-2001
			BR	0014076 A	15-10-2002
				2385592 A1	22-03-2001
			CA		07-09-2001
			CA	2401778 A1	15-01-2003
			CN	1391555 T	14-08-2002
			CZ	20020961 A3	26-06-2002
			EP	1216228 A2	27-11-2002
			EP	1259485 A2	
			HU	0203289 A2	28-01-2003
			JP	2003509406 T	11-03-2003
			NO	20021229 A	21-05-2002
			WO	0119788 A2	22-03-2001
			WO	0164642 A2	07-09-2001
			MO	0164643 A2	07-09-2001
			US	2003162690 A1	28-08-2003
			US	2004097561 A1	20-05-2004
			US	2002002183 A1	03-01-2002
WO 0071516	A	30-11-2000	AU	5283600 A	12-12-2000
	- ·		AU	5284000 A	12-12-2000
			CA	2371904 A1	30-11-2000
			CA	2374788 A1	30-11-2000
			EP	1185511 A2	13-03-2002
			EP	1185512 A2	13-03-2002
			ĴΡ	2003500390 T	07-01-2003
			JP	2003500391 T	07-01-2003
			WO	0071515 A2	30-11-2000
			WO	0071516 A2	30-11-2000
			ÜS	6673817 B1	06-01-2004
WO 0222575		21-03-2002	AU	8881901 A	26-03-2002
WU 0222373	Λ.	21 03 2002	CA	2421548 A1	21-03-2002
			EP	1317429 A1	11-06-2003
			ĴΡ	2004509104 T	25-03-2004
			WO	0222575 A1	21-03-2002
			ÜS	2002055469 A1	09-05-2002
					06 00 0000
WO 02074735	Α	26-09-2002	DE	10113402 A1	26-09-2002
			CA	2441427 A1	26-09-2002
			WO	02074735 A2	26-09-2002
			EP	1385818 A2	04-02-2004
			HU	0303512 A2	28-01-2004
			US	2004097550 A1	20-05-2004
WO 0214308	Α	21-02-2002	AU	8287101 A	25-02-2002
			ΕP	1311501 A1	21-05-2003
			MO	0214308 A1	21-02-2002
			US	2004010017 A1	15-01-2004
WO 02057236	Α	25-07-2002	DE	10102322 A1	25-07-2002
NO 0200/200			BR	0116804 A	17-02-2004
			CA	2434937 A1	25-07-2002
			CZ	20032151 A3	12-11-2003
			WO	02057236 A1	25-07-2002
			EP	1351938 A1	15-10-2003

mormation on patent family members

Patent docu cited in search			Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 02057	236	Α		US	2004087582	A1	06-05-2004
US 56913	56	Α	25-11-1997	NONE			
WO 02480	99	A	20-06-2002	DE AU BR CA CN CZ WO EP HU JP	10063008 2188102 0116115 2431766 1481358 20031773 0248099 1341755 0303296 2004515538 20032695	A A1 T A3 A1 A1 A2 T	20-06-2002 24-06-2002 23-12-2003 20-06-2002 10-03-2004 12-11-2003 20-06-2002 10-09-2003 28-01-2004 27-05-2004 13-06-2003
				NO SK US	8292003 2004038858	A3	07-10-2003 26-02-2004
WO 95236	09	A	08-09-1995	AT AU BR CN CZ DE EP ESI HL JPO NZ PT WO US VA US VA	250028 684918 1975295 9506979 2183464 1147205 9602584 69531753 69531753 672658 2306479 963451 76330 112795 9509937 963684 282588 320637 672658 2148585 672658 401403 9523609 5705487 5726159 9501617	B2 A A A A B D1 T2 T A A A A A T A A A T A A A T A A A T A A A A T A A A A T A A A A T A	15-10-2003 08-01-1998 18-09-1995 18-11-1997 09-08-1995 09-04-1997 11-06-1997 23-10-2003 21-10-2004 12-01-2004 12-01-2004 12-11-2003 20-09-1995 16-05-2004 03-09-1996 28-08-1997 28-01-2001 07-10-1997 28-10-1997 13-10-1997 27-02-2004 10-05-2000 29-02-2004 11-08-2000 08-09-1995 06-01-1998 10-03-1998 13-01-1998 27-02-1997
WO 0039	118	A	06-07-2000	AT AU CA DE EP JP WO	272633 2055500 2361149 69919212 1140903 2002533454 0039118	A A1 P A1 P D1 B A1 F T B A1	15-08-2004 31-07-2000 06-07-2000 09-09-2004 10-10-2001 08-10-2002 06-07-2000
				US US	2004029874 6635657		12-02-2004 21-10-2003

mormation on patent family members

					
Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 02083624	A	24-10-2002	BR	0208957 A	22-06-2004
MO 02003024	,,		CA	2444031 A1	24-10-2002
			CZ	20032831 A3	17-03-2004
			EΡ	1381590 A1	21-01-2004
			NO	20034612 A	08-12-2003
			NZ	529551 A	19-12-2003
			SK	12882003 A3	08-06-2004
			WO	02083624 A1	24-10-2002
			US	2004097547 A1	20-05-2004
			US	2004106794 A1	03-06-2004
			US	2004147559 A1	29-07-2004
GB 1503244	Α	08-03-1978	JP	51095134 A	20-08-1976
4 D 10001	• •		JP	52042877 A	04-04-1977
			JP	52042893 A	04-04-1977
			CA	1076114 A1	22-04-1980
			CH	624272 A5	31-07-1981
			DE	2604989 A1	19-08-1976
			FR	2300083 A1	03-09-1976
			NL	7601296 A	12-08-1976
WO 03045912	Α	05-06-2003	BR	0214519 A	13-10-2004
	• •		CA	2468715 A1	05-06-2003
			EP	1465864 A1	13-10-2004
			WO	03045912 A1	05-06-2003
			US	2003162787 A1	28-08-2003
WO 03050088	Α	19-06-2003 -	EP	1456175 A1	15-09-2004
			WO	03050088 A1	19-06-2003

nales Aktenzeichen PCT/EP2004/002350

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D265/32 C07D413/12 C07D401/12 C07C275/26 CO7D417/12 C07D401/14 C07D413/14 A61K31/444 A61K31/5377 A61K31/4439 A61P7/02

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) $IPK \ 7 \ CO7D \ CO7C \ A61K \ A61P$

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kalegorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Telle	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/64642 A (COR THERAPEUTICS (7. September 2001 (2001-09-07) Seite 1, Absatz 1 Definitionen der Gruppen A, D und Seiten 42 und 43 Seite 180; Beispiele 72,73 Anspruch 1		1-41
X	WO 00/71516 A (COR THERAPEUTICS I 30. November 2000 (2000-11-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Absatz 2 Anspruch 1	NC)	1-41
Y	WO 02/22575 A (GENENTECH INC (US) 21. März 2002 (2002-03-21) Seite 1, Absatz 1 Anspruch 1) /	1-41
X Well	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
Besonder "A' Veröffe aber r "E' älteres Anme "L' Veröffe scheli ander soll oo ausge "O' Veröffe elne E "P' Veröffe	e Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : ntlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, sicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen idedatum veröffentlicht worden ist ntlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- en zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden ier die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie	kann nicht als auf erfinderischer Tätt werden, wenn die Veröffentlichung Veröffentlichungen dieser Kategorie diese Verbindung für einen Fachmar "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselb	hi worden ist und mit der ur zum Verständnis des der es oder der ihr zugrundellegenden eutung; die beanspruchte Erfindun lichung nicht als neu oder auf irachtet werden eutung; die beanspruchte Erfindun gkeit beruhend betrachtet ill einer oder mehreren anderen in Verbindung gebracht wird und en Patentfamille ist
Datum des	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen F	Recherchenberichts
2	9. Oktober 2004	1 2. 11. 200	4
Name und	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswljk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo ni,	Bevollmächtigter Bediensteter Cortés, J	

Interrenales Aktenzelchen
PCT/EP2004/002350

		EF 2004/ 002350
	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teil	le Betr. Anspruch Nr.
Kategorie®	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit errordenich unter Angabe der in Betracht kontinenden Tex-	Desi. Adaptudi (1).
Y	WO 02/074735 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 26. September 2002 (2002-09-26) Seite 2, Absatz 3 - Absatz 4 Seite 21; Beispiel 12 Anspruch 1	1-41
Υ	WO 02/14308 A (LILLY CO ELI (US)) 21. Februar 2002 (2002-02-21) Seite 1, Absatz 2 Beispiele 5,7 Anspruch 1	1-41
Υ	WO 02/057236 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 25. Juli 2002 (2002-07-25) Seite 3, Absatz 3 Definition von T, Seite 12 Anspruch 1	1-41
Y	US 5 691 356 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO (US)) 25. November 1997 (1997-11-25) Spalte 1, Zeile 15 - Spalte 3, Zeile 19 Spalte 29 - Spalte 32; Beispiele 7-9,13 Spalte 17, Zeile 42	1-41
Y	WO 02/48099 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 20. Juni 2002 (2002-06-20) Seite 3, Absatz 2 Seite 46; Beispiel 13 Anspruch 1	1-41
Y	WO 95/23609 A (LILLY CO ELI) 8. September 1995 (1995-09-08) Seite 3, Absatz 1 Anspruch 1 Seite 62 - Seite 63; Beispiele 13,14	1-41
Υ	WO 00/39118 A (ELI LILLY & CO (US)) 6. Juli 2000 (2000-07-06) Seite 1, Absatz 2 Beispiele 185,202,203 Anspruch 1	1-41
Х	WO 02/083624 A (SCHERING CORP/PHARMACOPEIA INC (US)) 24. Oktober 2002 (2002-10-24) Endprodukt des Synthesebeispiels 13, Seite 111	34,35
X	GB 1 503 244 A (MITSUBISHI CHEM IND (JP)) 8. März 1978 (1978-03-08) N-'N'(m-trifluoromethylphenyl) carbamoyl! prolin Seite 4, Zeile 38 - Zeile 39	34,35
	-/	

Intermales Aktenzeichen
PCT/EP2004/002350

PC1/EP2004/002350				
C.(Fortsetz	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
Kategorle®	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Te	Betr. Anspruch Nr.		
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 27. Juni 1988 (1988-06-27), XP002282645 Database accession no. BRN 88135 Zusammenfassung & HAMILTON: J. BIOL. CHEM., Bd. 198, 1952, Seite 587,	34,35		
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 27. Juni 1988 (1988-06-27), XP002282646 Database accession no. BRN 102211 Zusammenfassung & FISCHER: CHEM. BER., Bd. 34, 1901, Seite 452,	34,35		
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 19. März 1991 (1991-03-19), XP002282647 Database accession no. BRN 3971830 Zusammenfassung & MORTIMER: J. CHEM. SOC., 1961, Seiten 189-201,	34,35		
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 9. August 1996 (1996-08-09), XP002283422 Database accession no. BRN 7437586 Zusammenfassung & GLASS ET AL: ARCH. PHARM., Bd. 328, Nr. 10, 1995, Seiten 709-719,	37-39		
P,X	WO 03/045912 A (WARNER LAMBERT CO LLT (US)) 5. Juni 2003 (2003-06-05) Seite 293 - Seite 294; Beispiele 135,136 Seite 1, Absatz 1 Seite 142 - Seite 157; Tabellen 1,2 Seite 158, Absatz 1 Seite 221 - Seite 235; Beispiele 28-50 Seite 251 - Seite 257; Beispiele 75-82 Seite 268 - Seite 271; Beispiele 101,102,104-106 Seite 301 - Seite 314; Beispiele 149-173 Seite 322; Beispiel 178 Ansprüche	1-41		

Interrenales Aktenzeichen
PCT/EP2004/002350

(Eorton	ing) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		FCT/ ET 2004/ 002330		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komm	enden Telle	Betr. Anspruch Nr.		
Р,Х	WO 03/050088 A (ELI LILLY &CO (US)) 19. Juni 2003 (2003-06-19) Seite 1, Absatz 2 Seite 75; Beispiel 14 Seite 77; Beispiele 17,18 Ansprüche		1-41		
	·				
	·				



Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
Ansprüche Nr. well sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. X Ansprüche Nr. 1-15,17-22, 34 (teilweise), 35, 37-39 (teilweise) weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle Internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr. Ans
well es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
siehe Zusatzblatt
1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchlerbaren Ansprüche.
Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
—— Zusatziiche nechelchengebuni gerechtierugt natte, hat die benotte mont zur Zantung einer ebionen Gebuni aufgereiten.
Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser
internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recher- chenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen er-
faßt
·
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.2

Ansprüche Nr.: 1-15,17-22, 34 (teilweise), 35, 37-39 (teilweise)

Die Definitionen der Gruppen WE und T sind unklar im Sinne des Artikels 6 PCT. So ist nach der Definition in Anspruch 1 der Ring WE ein gesättigter Ring der eine Doppelbindung (dies für sich ist schon ein Wiederspruch) und eine oder mehrere Oxogruppen enthalten kann, Ring T ist definiert als gesättigter oder ungesättigter Ring der ein- oder zweifach oxo-substituiert ist. Nach diesen Definitionen ist unklar ob Ringe wie z.B. 3,4-dihydro-4-oxopyrimidin, 3-oxo-2,3-dihydro-pyrazol, die in ihrer Enolform aromatisch sind, umfasst werden. Dies lässt sich dahingehend verallgemeinern, dass unklar ist, ob generell hydroxysubstituierte Aromaten umfasst werden oder nicht, bzw. wo die Grenze ist.

Ferner umfassen die Ansprüche 1-15 und 17-22 so viele Variationsmöglichkeiten, dass eine sinnvolle und zuverlässige Strukturrecherche nicht möglich erscheint. In Formel I ist die einzige strukturell festgelegte Gruppe die Carbonylgruppe und die in Formel I enthaltene Strukturinformation ist im Wesentlichen die, dass das Molekül drei über zwei Brückenelemente verknüpfte Ringe enthalten muss, wobei ein endständiger Ring eine exocyclische Doppelbindung zu einem Heteroatom enthalten muss. Wobei, wie bereits erläutert, unklar ist, ob der mittlere und der besagte endständige Ring aromatisch sein können oder nicht.

Die Recherche wurde daher auf den Gegenstand des Anspruchs 16 beschränkt, der klar im Sinne des Artikels 6 PCT ist.

Für die Ansprüche 34 wurde eine so grosse Zahl neuheitsschädlicher Dokumente gefunden, dass es nicht sinnvoll erscheint diese vollständig zu aufzuführen. Daher werden nur einige exemplarisch zitiert.

Die Zwischenverbindungen des Anspruchs 35 sind keine Zwischenverbindungen der Verbindungen des Anspruchs 16 und wurden daher nicht recherchiert.

Die Zwischenverbindungen der Ansprüche 37-39 wurden nur insowe1t recherchiert, wie sie sich auf Zwischenverbindungen der Verbindungen des Anspruchs 16 beziehen.

Die Verbindungen des Anspruchs 23 wurden nur insoweit recherchiert, wie sie vom Anspruch 16 umfasst werden.

Die restlichen Ansprüche 26-33, 40 und 41 wurden nur insoweit recherchiert, wie sie sich auf Verbindungen des Anspruchs 16 beziehen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intermalales Aktenzelchen
PCT/EP2004/002350

Im Recherchenberich ngeführtes Patentdokun		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
		07-09-2001	AU	4535301 A	12-09-2001
WO 0164642	Α	07-09-2001	AU	5078301 A	12-09-2001
			AU	7486700 A	17-04-2001
				0014076 A	15-10-2002
			BR	2385592 A1	22-03-2001
			CA	2383592 AI 2401778 AI	07-09-2001
			CA		15-01-2003
			CN	1391555 T 20020961 A3	14-08-2002
			CZ EP	1216228 A2	26-06-2002
		, ·	EP	1259485 A2	27-11-2002
			HU	0203289 A2	28-01-2003
			JP	2003509406 T	11-03-2003
			NO	2003303400 T	21-05-2002
			MO	0119788 A2	22-03-2001
			WO	0164642 A2	07-09-2001
			WO	0164643 A2	07-09-2001
			ÜS	2003162690 A1	28-08-2003
			US	2004097561 A1	20-05-2004
			US	2002002183 A1	03-01-2002
WO 0071516	Α	30-11-2000	AU	5283600 A	12-12-2000
	•		AU	5284000 A	12-12-2000
			CA	2371904 A1	30-11-2000
			CA	2374788 A1	30-11-2000
			EP	1185511 A2	13-03-2002
			EP	1185512 A2	13-03-2002
			JP	2003500390 T	07-01-2003
			JP	2003500391 T	07-01-2003
			MO	0071515 A2	30-11-2000
			MO	0071516 A2	30-11-2000 06-01-2004
			US	6673817 B1	
WO 0222575	Α	21-03-2002	AU	8881901 A	26-03-2002
			CA	2421548 A1	21-03-2002
			EP	1317429 A1	11-06-2003
			JP	2004509104 T	25-03-2004
			WO	0222575 A1	21-03-2002
			US	2002055469 A1	09-05-2002
WO 02074735	Α	26-09-2002	DE	10113402 A1	26-09-2002
MO 05014133	n	20 00 2002	CA	2441427 A1	26-09-2002
			WO	02074735 A2	26-09-2002
			EP	1385818 A2	04-02-2004
			ĤÜ	0303512 A2	28-01-2004
			US	2004097550 A1	20-05-2004
UO 0014000		21-02-2002	 AU	8287101 A	25-02-2002
WO 0214308	Α	21-02-2002	EP	1311501 A1	21-05-2002
			WO	0214308 A1	21-03-2003
			US	2004010017 A1	15-01-2004
WO 02057236	Α	25-07-2002	DE	10102322 A1	25-07-2002
			BR	0116804 A	17-02-2004
			CA	2434937 A1	25-07-2002
			CZ	20032151 A3	12-11-2003
			MO	02057236 A1	25-07-2002
			ΕP	1351938 A1	15-10-2003
			SK	10142003 A3	03-02-2004

Angaben zu Veröffentlichung ", die zur selben Patentfamilie gehören

Intermalia pales Aktenzeichen
PCT/EP2004/002350

PC1/EP2004/002350						, :	
	lecherchenbericht irtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO	02057236	Α		US	2004087582	2 A1	06-05-2004
US	5691356	A	25-11-1997	KEIN	E		
WO	0248099	A	20-06-2002	DE	10063008		20-06-2002
				AU	218810		24-06-2002
				BR	011611		23-12-2003
				CA	2431760 1481350		20-06-2002 10-03-2004
				CN CZ	2003177		12-11-2003
				WO	024809		20-06-2002
				EP	134175		10-09-2003
				HU	030329		28-01-2004
				JP	200451553		27-05-2004
				NO	2003269		13-06-2003 07-10-2003
				SK US	829200 200403885		26-02-2004
					ZUU4U3003		
WO	9523609	Α	08-09-1995	AT	25002		15-10-2003
				AU	68491 197529		08-01-1998 18-09-1995
				AU BR	950697		18-11-1997
				CA	218346		09-08-1995
				CN		5 A ,B	09-04-1997
				CZ	960258		11-06-1997
				DE	6953175		23-10-2003 21-10-2004
			•	DE DK	6953175 67265		12-01-2004
				EP	136121		12-11-2003
				ĒΡ	067265	8 A1	20-09-1995
				ES	220647		16-05-2004
				FI	96345	61 A 80 A2	03-09-1996 28-08-1997
				HU IL	11279		28-01-2001
				JP	950993		07-10-1997
				NO	96368	84 A	28-10-1996
				NZ	28258		19-12-1997
				PL	32063		13-10-1997 27-02-2004
				PT RU	67265 214858		10-05-2000
				SI	67265		29-02-2004
				TW	40140)3 B	11-08-2000
				WO	952360		08-09-1995
				US	570548		06-01-1998 10-03-1998
				US US	572615 570796		13-01-1998
				ZA	950161		27-02-1997
			06-07-2000	AT	27263	 33 T	15-08-2004
W	0 0039118	Α	00-07-2000	AU	205550		31-07-2000
				CA	236114	49 A1	06-07-2000
				DE	699192		09-09-2004
				EP	114090		10-10-2001
				JP	20025334! 00391		08-10-2002 06-07-2000
				WO			12-02-2004
				US	20040298	/4 AI	12-02-2004

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Intermales Aktenzeichen
PCT/EP2004/002350

				•	
lm Recherchenbericht ngeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02083624 A	24-10-2002	BR	0208957	A	22-06-2004
WO 02000024 //	2. 10 2002	CA	2444031		24-10-2002
		CZ	20032831		17-03-2004
		ĒΡ			21-01-2004
		NO.	20034612		08-12-2003
		NZ	529551	Ä	19-12-2003
		SK	12882003	A3	08-06-2004
		WO	02083624	A1	24-10-2002
		ÜS	2004097547		20-05-2004
		ÜS	2004106794		03-06-2004
		US	2004147559	A1	29-07-2004
GB 1503244 A	08-03-1978	 JP	51095134	Α	20-08-1976
		JP	52042877	A	04-04-1977
		JP	52042893	Α	04-04-1977
		CA	1076114		22-04-1980
		CH	624272		31-07-1981
		DE	2604989	A1	19-08-1976
		FR	2300083	A1	03-09-1976
		NL	7601296	Α	12-08-1976
WO 03045912 A	05-06-2003	BR	0214519	Α	13-10-2004
		CA	2468715	A1	05-06-2003
		EP	1465864	A1	13-10-2004
		WO	03045912		05-06-2003
		ÜS	2003162787	A1	28-08-2003
WO 03050088 A	19-06-2003	EP	1456175	A1	15-09-2004
		WO	03050088	Λ1	19-06-2003